DER PLASMASPIEGEL DES CORTISOLS UND CORTICOSTERONS IM STRESS

HANS-ALFRIED FISCHER

1972

8 München 23
Clemensstraße 27
Telefon 342149

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0011

Aus der Kinderchirurgischen Klinik der Universitäts-Kinderklinik München im Dr. von Hauner'schen Kinderspital (Direktor: Prof.Dr. W.Ch. HECKER) und der Chirurgischen Universitäts-Klinik Heidelberg (Direktor: Prof.Dr.Dr. F. LINDER).

DER PLASMASPIEGEL DES CORTISOLS UND CORTICOSTERONS IM STRESS.

Klinische und experimentelle Untersuchungen.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans-Alfried Fischer
aus Leimen

München 1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. G. HOLLMANN

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Ch. HECKER

Dekan: Prof. Dr. med. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 7.3.72

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. METHODIK	5
I. Arbeitsgang der Methode	6
II. Grundlagen der fluorimetrischen Cortisol- und Corticosteronbestimmung	8
III. Klinische Untersuchungen	17
IV. Experimentelle Untersuchungen. Schock durch standardisierten Blutentzug	22
V. Statistik	26
C. ERGEBNISSE	27
I. Ergebnisse der klinischen Untersuchungen	27
1. Plasmaspiegel des Cortisols	
2. Plasmaspiegel des Corticosterons	
II. Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen	37
1. Plasmaspiegel des Cortisols	
2. Plasmaspiegel des Corticosterons	
D. DISKUSSION	42
I. Klinische Ergebnisse	
II. Experimentelle Ergebnisse	
E. ZUSAMMENFASSUNG	50
F. LITERATURVERZEICHNIS	52
Lebenslauf	57

A. EINLEITUNG

Unter Stress im weitesten Sinne versteht man heute schädigende Einflüsse, die im Organismus eine bestimmte Antwort hervorrufen. Unabhängig von den spezifischen Wirkungen angewandter Noxen resultiert eine stereotype Reaktion, die sich durch Nebennierenrinden-Hyperplasie, Involutionserscheinungen des thymolymphatischen Apparates, Eosinopenie, Lymphopenie und Ulcera des Magen-Darmtrakts auszeichnet. Alle diese Erscheinungen lassen auf eine vermehrte Aktivität der Nebennierenrinde (NNR) schließen.
Es lassen sich unter dem Begriff "Stress" schädigende Einwirkungen zusammenfassen, die mit einer Aktivitätssteigerung der glucocorticoidproduzierenden Anteile der Nebennierenrinde einhergehen. Diese hat eine wichtige Funktion bei der allgemeinen Adaptation des Organismus in einer Notsituation.

Im Laufe der letzten beiden Jahrzehnte wurden immer empfindlichere und schließlich auch einfachere Methoden entwickelt, um die Glucocorticoide und ihre Metabolite im Urin und später im Blut zu bestimmen.

Damit war es möglich, die Reaktion der Nebennierenrinde (NNR) unter verschiedenen inneren und äußeren Einwirkungen auch über längere Zeiträume in vorgewählten Zeitabständen zu untersuchen.

Kinder verhalten sich in Stress-Situationen um so differenter, je jünger sie sind. Bei der wichtigen Bedeutung der NNR für die Adaptation des Organismus in Stress-Situationen sind in den einzelnen Altersabschnitten Unterschiede in der NNR-Hormonsekretion zu erwarten, die auch in der Höhe des Plasmaspiegels zum Ausdruck kommen. Der Plasmaspiegel ist eine Funktion von Sekretion und Elimination.

Die Steuerung der Sekretion beispielsweise des Cortisols geht aus Abb. 1 hervor. Nicht zu starke Änderungen in der Abbaugeschwindigkeit können höchstens durch die Trägheit des Systems zu kurzdauernden Schwankungen führen. Länger dauernde Änderungen des Plasmacortisolspiegels können vorwiegend über eine Verstellung des Reglers auf der Höhe des Hypothalamus durch höhere Zentren bewirkt werden. Über die Regelmechanismen des Plasmacorticosteronspiegels liegen noch keine endgültigen Aussagen vor.

Das Ziel der vorgelegten Untersuchungen ist, die altersabhängige, unterschiedlich starke Reaktion der NNR, wie sie durch Änderung des Plasmaspiegels zum Ausdruck kommt, durch eine klinische Untersuchungsreihe unter weitgehend standardisierten Bedingungen während des Operationstraumas und in einer experimentellen Untersuchungsserie im Verlauf eines Schocks durch standardisierten Blutentzug zu erfassen.

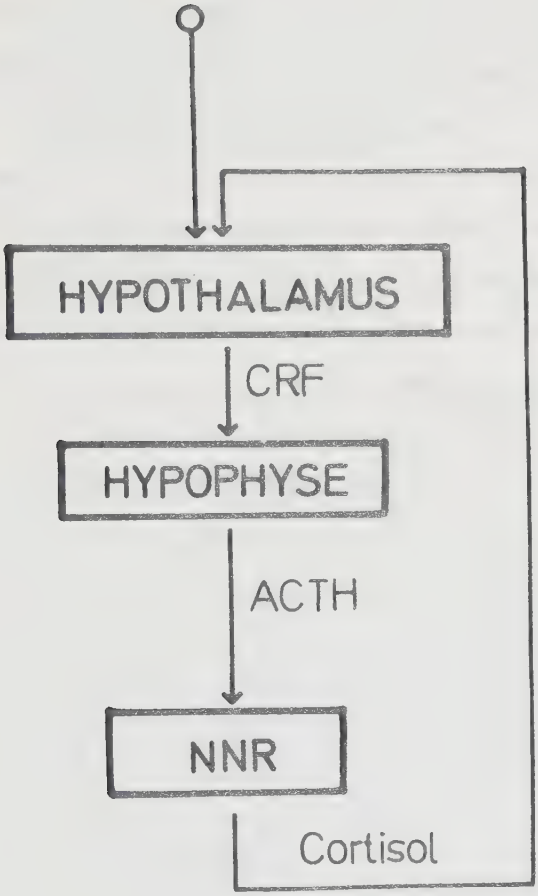

Abb. 1 Regelmechanismus des Cortisols im Blutplasma

1855 erschien Thomas ADDISONS Monographie "On the constitutional and local effects of the disease of the suprarenal capsules". In dieser Arbeit beschreibt er die klassischen Symptome der heute seinen Namen tragenden Erkrankung. Ein Jahr später entdeckte BROWN-SEQUARD die lebenserhaltende Funktion der Nebennierenrinde.
Die weitere Entwicklung ist gekennzeichnet durch die Strukturanalysen der NNR-Hormone. Zwischen 1903 und 1934 klärte WINDAUS die Struktur des Cholesterins auf, von 1912 - 1934 WIELAND die der Gallensäuren, zwischen 1937 und 1950 REICHENSTEIN u. Mitarb. die des Corticosteron und Cortisol.

B. METHODIK

Zur Bestimmung von freiem Cortisol und Corticosteron im Plasma wird die von STAHL und DÖRNER (1964) angegebene fluorometrische Bestimmungsmethode modifiziert und den zur Verfügung stehenden kleinen Plasmamengen angepaßt.

Zubehör und Reagentien

1. Spektralflurometer, Fa. C. Zeiss, Oberkochen (Württbg.) s. Abb. 2
2. Destillationsapparat der Fa. Original Hanau Quarzlampen GmbH zur Herstellung von Aqua quartdestillata.
3. Petroläther (Siedepunkt 40-60°C).
4. Methylenchlorid, fraktioniert destilliert.
5. 0,1 n Natronlauge (Verdünnung in Aqua quartdest.).
6. Gemisch aus Äthanol (96 %) und Schwefelsäure (98 %). Mischungsverhältnis 3 : 7. Das Gemisch ist täglich frisch anzusetzen und vor Gebrauch kräftig zehn Minuten lang zu schütteln.
7. Standardlösungen von Cortisol und Corticosteron:
   a) Stammlösungen in Äthanol (96 %), 1 mg/ml. bei 0°C sechs Monate haltbar.
   b) Arbeitstandard, Lösung in Aqua quartdest. 10 µg/ml, drei Tage haltbar.
8. Zentrifuge

I. Arbeitsgang

1. Elimination der Ostrogene: 0,2 ml Plasma werden mit 0,04 ml 0,1 n NaOH 30 sec geschüttelt. Danach wird 0,3 ml Aqua quartdest. zugesetzt.

2. Reinigung: Zu diesem Gemisch werden 5 ml Petroläther zugegeben. Es wird 50 sec geschüttelt und bei 770 g zentrifugiert. Dann wird der Petrolätherüberstand abgesaugt. Dem Rückstand werden 0,5 ml Aqua quartdest. und 3,5 ml Methylenchlorid zugesetzt.

3. Extraktion: Das Gemisch wird 3 min geschüttelt und bei 1510 g zentrifugiert.

4. Vorbereitung der Messung: Der wässrige Überstand wird mit einer Vollpipette durchstochen. Es werden 3 ml des Extrakts abgezogen und mit 2 ml des Äthanol-Schwefelsäuregemischs 20 sec geschüttelt. Nach Zentrifugieren bei 770 g wird der Methylenchloridüberstand abgesaugt.

5. Messung: Die Messung erfolgt in Quarzküvetten (1,0 ml) 3 min, 3 1/2 min, 4 min, 4 1/2 min. 5 min, 5 3/4 min und 30 min nach Zugabe des Äthanol-Schwefelsäuregemischs.

Die Anregungswellenlänge beträgt 460 nm.
Die Emission wird bei 525 nm gemessen.

Vor jeder Messung wird das Gerät mit einem Fluoreszenzstandard geeicht um den Empfindlichkeitsabfall des Meßgerätes und Netzschwankungen zu eliminieren.

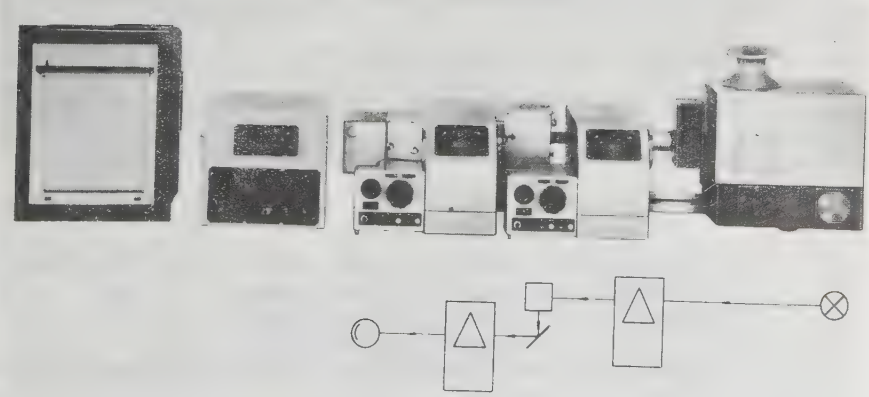

Abb. 2 Spektralflurometer d. Fa . Zeiss, Oberkochen
(Zeiss-Werkphoto)

II. Grundlagen der fluorometrischen Bestimmung von Cortisol und Corticosteron

Die von STAHL und DÖRNER angegebenen Methode wird zunächst anhand von Standardmessungen nachgeprüft. Hierzu werden Differenzmessungen von zwei gleichzeitig verarbeiteten Plasmaproben gemacht, wobei der einen Probe eine bestimmte Menge Cortisol bzw. Corticosteron zugesetzt wird. Auf diese Weise werden folgende Grundtatsachen bestätigt:

Der zeitabhängige Verlauf der Emissionskurve zeigt sowohl für Cortisol wie für Corticosteron einen verzögerten Fluoreszenzbeginn. Zwischen 3 und 5 min nach Zugabe des Schwefelsäuregemischs besteht eine lineare Beziehung zwischen Fluoreszenzintensität und Reaktionszeit. Werden die beiden Regressionsgeraden zur Abszisse verlängert, so schneiden sie diese bei $0,7 \pm 0,06$ min für Cortisol und bei $1,45 \pm 0,13$ min für Corticosteron (STAHL und DÖRNER). Wir fanden bei jeweils 12 Messungen Mittelwerte von $0,73 \pm 0,11$ bzw. $1,51$ min $\pm 0,15$ (Abb. 3, 4). Bei 5 3/4 min zeigen gleiche Mengen Cortisol bzw. Corticosteron eine gleich starke Fluoreszenzintensität.

Im weiteren zeitlichen Verlauf bis zur letzten Messung bei 30 min zeigt Corticosteron einen weit stärkeren Intensitätsanstieg als Cortisol. So beträgt die Steigung der Cortisolkurve, ausgedrückt als Quotient von 30 min-Wert und 5 3/4 min-Wert 1, 4; die der Corticosteronkurve 4,7.

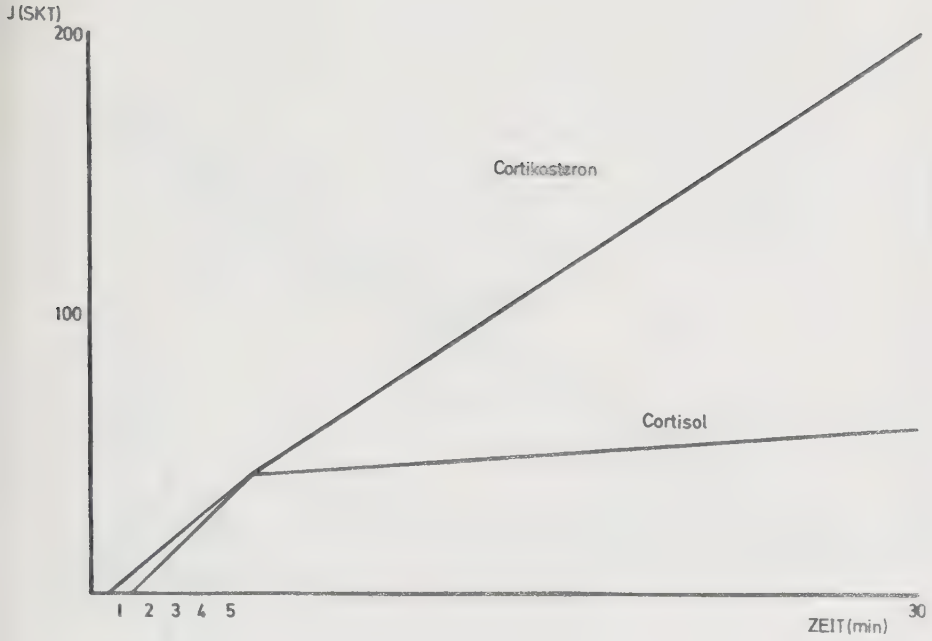

Abb. 3: Abhängigkeit der Fluoreszenzintensität I in Skalenteilen (SKT) von der Reaktionszeit bei Cortisol und Corticosteron.

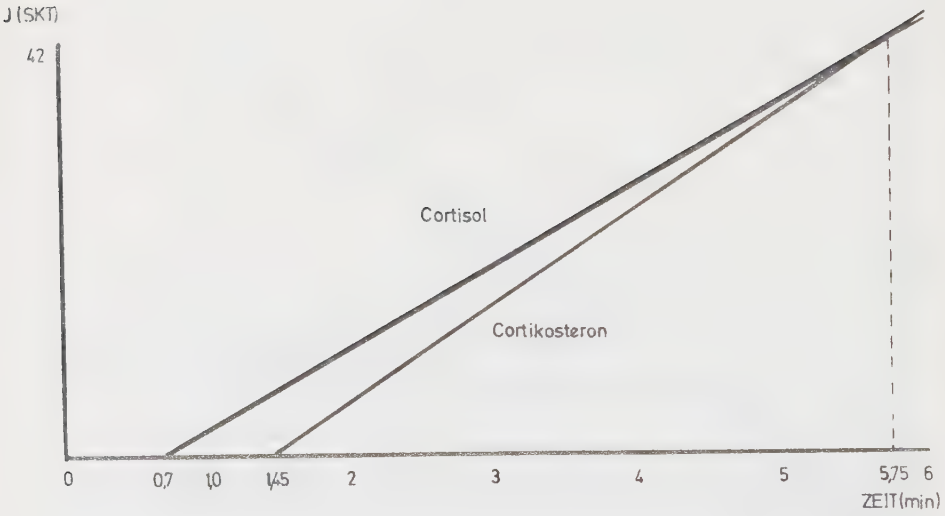

Abb. 4: Abhängigkeit der Fluoreszenzintensität von der Reaktionszeit bei Cortisol und Corticosteron während 5 3/4 min .
(Ausschnitt aus Abb. 2)

Aufgrund dieses Verhaltens ist die gleichzeitige Messung von Cortisol und Corticosteron möglich.

Denn, wenn bei reinem Cortisol die Steigung 1,4 beträgt und bei reinem Corticosteron 4,7 und der 5 3/4 min-Wert für gleiche Mengen gleich groß ist, so ist anzunehmen, daß zwischen der Zusammensetzung eines Gemisches aus beiden und der Steigung eine lineare Korrelation besteht. Dies wurde durch mehrere Meßreihen mit verschiedenen Gemischen bestätigt (Abb. 5). Damit ergibt sich eine Abhängigkeit, die eine direkte Ablesung des vorliegenden Corticosteronanteiles aus der Steigung gestattet.

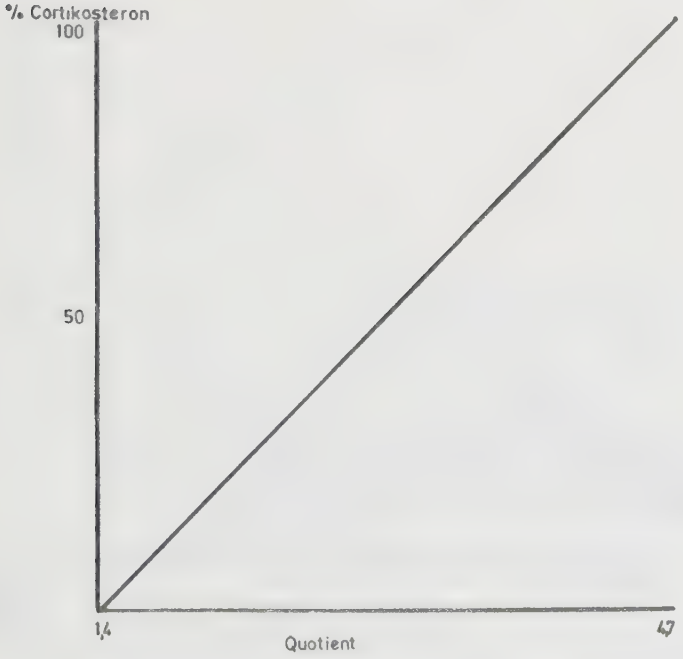

Abb. 5: Abhängigkeit des prozentualen Corticosteronanteils vom Quotienten des Meßwertes bei 30 min und 5 3/4 min .

Beim Messen verschiedener Gemische aus Cortisol und Corticosteron läßt sich ebenfalls zeigen, daß die Regressionsgerade die Abszisse innerhalb der Strecke 0, 7 - 1, 45 schneidet und zwar in linearer Abhängigkeit von der Zusammensetzung. Alle Emissionskurven für 0 - 100 % Corticosteronanteil bilden so bei konstanter Menge eine Kurvenschar mit einem allen Kurven gemeinsamen Punkt bei 5 3/4 min.

Wird die Menge verändert, so wandert dieser Punkt auf der Senkrechten in 5 3/4 min (Abb. 6).

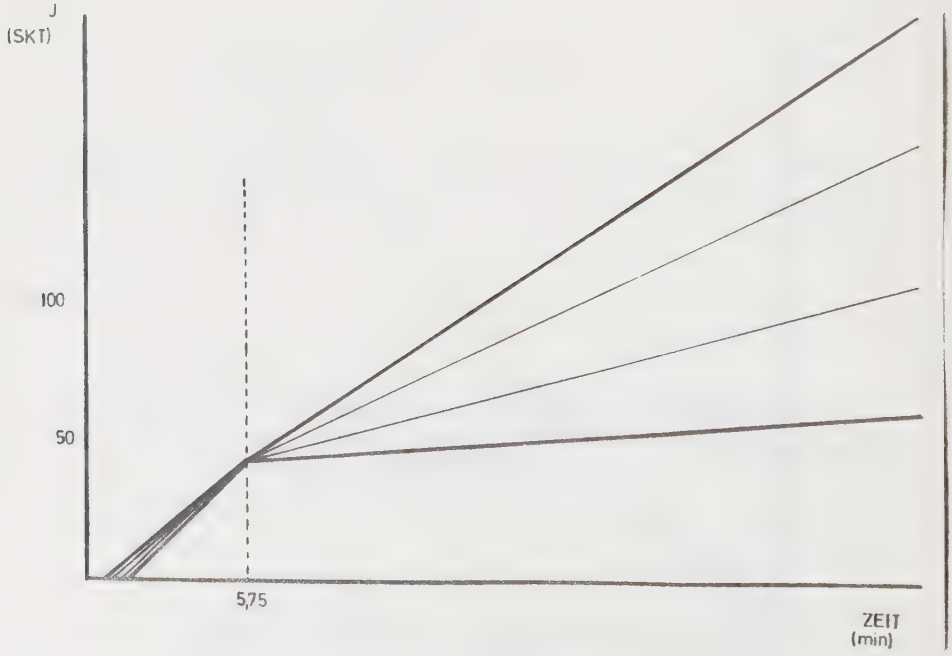

Abb. 6: Abhängigkeit der Steigung der Regressionsgeraden vom prozentualen Corticosteronanteil.

Wird Cortisol und Corticosteron im Plasma gemessen, so ist die spezifische Emission auf eine unspezifische Hintergrundfluoreszenz aufgesetzt (Abb. 7).

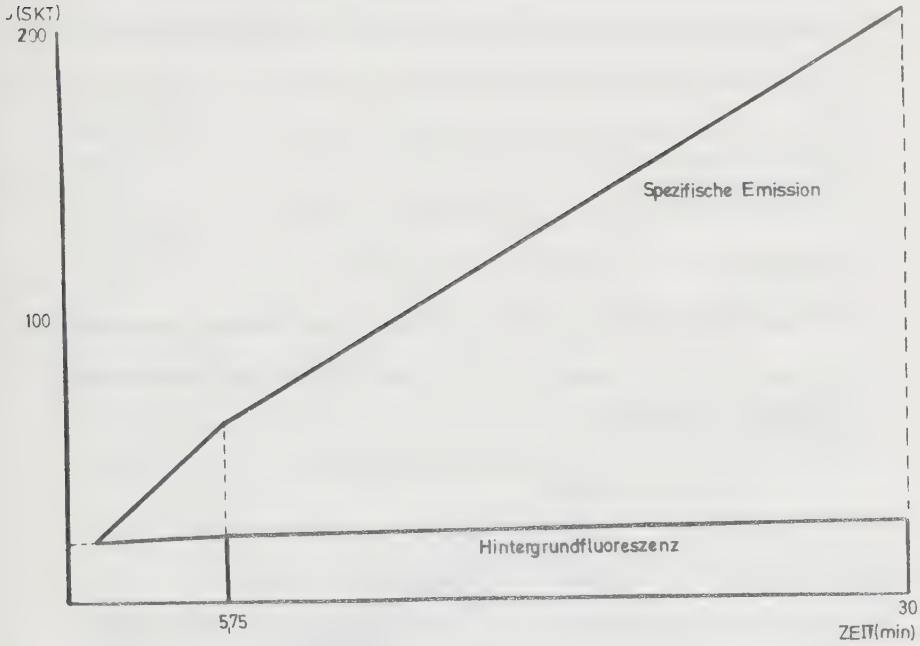

Abb. 7: Schematische Darstellung des Verhaltens von spezifischer Emission und Hintergrundfluoreszenz bei Bestimmung von Cortisol und Corticosteron im Plasma.

Diese Kurve der Hintergrundfluoreszenz zeigt einen geringfügigen Anstieg im Verlaufe von 30 min.

DÖRNER und STAHL haben diesen Anstieg im Plasma adrenalektomierter Patienten und im Reagentienleerwert nachgewiesen. Sie fanden für den unspezifischen Hintergrund in beiden Fällen bei 5 3/4 min das 1,14-fache des errechenbaren Ausgangswertes (bei 0 min) und bei 30 min das 1,29-fache. Das weist darauf hin, daß für die unspezifische Hintergrundfluoreszenz keine im Plasma selbst enthaltenen Substanzen eine wesentliche Rolle spielen.

Für den Anstieg des Reagentienleerwertes werden von uns dieselben Werte gefunden.

Berechnung

Die Berechnung der vor Beginn der spezifischen Fluoreszenz vorliegenden Hintergrundfluoreszenz Uo erfolgt nach der für eine Regressionsgerade geltenden Formel:

$$Uo = \bar{y} + b\,(x^{*} - \bar{x})$$

$$b = \frac{\Sigma \bar{x}\,y - \frac{\Sigma \bar{x}\;\Sigma \bar{y}}{N}}{\Sigma \bar{x}^{2} - \frac{(\Sigma \bar{x})^{2}}{N}}$$

$\bar{y}$ = Mittelwert der Fluoreszentintensitäten

$\bar{x}$ = Mittelwert der Meßzeiten

x^{*} = Schnittpunkt der Regressionsgerade mit der Abszisse

Für x setzen DÖRNER und STAHL in jedem Fall die für ein "physiologisches Gemisch" von 6 : 1 Teilen Cortisol bzw. Corticosteron geltenden Größe 0,8 ein.

Dies würde jedoch bei den zu erwartenden Abweichungen einen relativ großen Fehler zur Folge haben.

Wir bestimmen deshalb zunächst das Uo näherungsweise auf graphische Art:

Die Gerade durch die Meßpunkte von 3 bis 5 min schneidet die bei 0,8 min errichtete Senkrechte im Punkt Uo. Nach Korrektur für 5 3/4 und 30 min in oben angegebener Weise erhalten wir durch Subtraktion angenäherte Werte der spez. Emission bei 5 3/4 und 30 min. Diese Werte ermöglichen eine erste Differenzierung des Gemisches.

Entsprechend der so vorläufig ermittelten Zusammensetzung wird der Schnittpunkt der Regressionsgerade mit der Abszisse ermittelt. Dieser Wert x wird in obige Gleichung eingesetzt. Als Resultat erscheint das endgültig errechnete Uo mit dem genau wie zuvor die endgültige Korrektur erfolgt.

Die neue Bestimmung der Zusammensetzung erfolgt wie beschrieben.

Die Ermittlung des Plasmagehaltes an Cortisol und Corticosteron erfolgt anhand zuvor bestimmter Standardwerte, die die erreichte Emission bei 30 min für eine bestimmte Steroidmenge (0,5 µ/ml) angeben. Diese Standardwerte müssen ebenfalls dem jeweiligen Corticosteronanteil entsprechend abgestuft werden, da ein Steroidgemisch mit hohem Corticosteronanteil einen weit größeren 30 min-Wert erreicht, als ein Gemisch mit niedrigerem Corticosteronanteil.

Da hier ebenfalls eine lineare Beziehung vorliegt, läßt sich eine entsprechende Tabelle nach Standardmessungen verschiedener Gemische ohne Schwierigkeiten erstellen (Abb. 8).

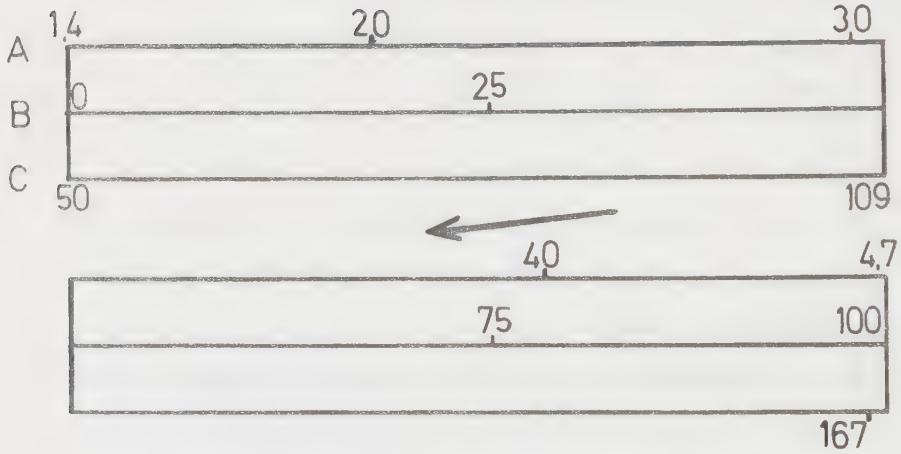

Abb. 8: Schematisches Nomogramm der Beziehung zwischen Steigung der Meßkurve bei 5 3/4 und 30 min (A), prozentualen Corticosteronanteil (B) und korrigiertem Meßwert einer Standardlösung von 50 ug% des vorliegenden Steroidgemischs bei 30 min (SKT) (C).

III. Durchführung der klinischen Untersuchungen

Für die klinischen Untersuchungen werden nur Patienten ausgewählt, bei denen große operative Eingriffe durchzuführen sind (s. Tab. 1-3).

Am Operationstag oder am Tag vor der Operation wird ein Polyäthylenkatheter über die Vena saphena magna in die Vena cava caudalis soweit eingeführt, daß die Katheterspitze cranial der Einmündungen der Venae suprarenales zu liegen kommt. Diese Entnahmetechnik wird gewählt, um zu definierten Zeiten von einer konstanten Stelle Blut für die Steroidbestimmungen entnehmen zu können. Die Patienten erhalten eine Fluothan[+]-Lachgasnarkose und eine auf das Körpergewicht berechnete Prämedikation von Atropin bei Erwachsenen und großen Kindern und von Bellafolin[++] bei Neu- und Frühgeborenen. Bei den großen abdominalchirurgischen Eingriffen werden die Kranken intermittierend relaxiert. Blut für die Analysen wird zu folgenden Zeiten entnommen (s. Tab. 4)

+ Fluothan - 2-Brom-2-Chlor-1,1,1 - trifluoraethan Fa. Rheinpharma
++ Bellafolin Fa. Sandoz

Tab. 1: Aufstellung der Erwachsenen nach Alter, Geschlecht, Krankenblatt-Nummer, Diagnose und Art und Dauer des operativen Eingriffes

Name	Alter	Geschlecht	Krbl.-Nr.	Diagnose	Operation	OP-Dauer
H. H.	37 J.	männl.	3/2956 HD	Sigma-Ca	Sigmaresektion	3 h 20′
M. L.	52 J.	weibl.	3/3718 HD	Sigma-Ca	Sigmaresektion	2 h 25′
H. S.	40 J.	weibl.	3/3549 HD	chron. Pankreatitis	Pankreasschwanz-resektion	2 h
R. B.	41 J.	weibl.	3/4456 HD	Choledochus-Steine	Revision	1 h 50′
F. J.	40 J.	männl.	3/4625 HD		Hüftverschraubung	1 h 30′
A. M.	60 J.	weibl.	3/4334 HD	Sigma-Ca	Sigmaresektion	3 h 45′
J. C.	25 J.	weibl.	3/4493 HD	Hiatushernie	Zwerchfellduplikatur	1 h 55′
E. L.	31 J.	männl.	3/4483 HD	Pankreas-Kongl. Tumor	Probelaparotomie	1 h 5′
W. S.	38 J.	männl.	3/4446 HD	Oberschenkel-fraktur	Osteosynthese	3 h 30′
G. F.	17 J.	weibl.	3/4864 HD	Colitis ulcerosa	Colektomie	4 h

Tab. 2: Aufstellung der Kinder nach Alter, Geschlecht, Krankenblatt-Nummer, Diagnose und Art und Dauer des operativen Eingriffes

Name	Alter	Geschlecht	Krbl.-Nr.	Diagnose	Operation	OP-Dauer
M.H.	5 Mte.	männl.	3/4075 HD	Analatresie Anus praeter	Abdomino-perin. Durchzug	3 h 15′
W.K.	11 J.	männl.	3/3298 HD	Wilms-Tu. re.	Exstirp. Cava-teilresektion	3 h 15′
W.A.	8 Mte.	männl.	3/9329 HD	Invagination	Dünndarmresektion	1 h 25′
M.K.	1 J.	männl.	3/9580 HD	Hiatushernie	Hiatusplastik PE Leber	1 h
R.H.	2 J.	männl.	3/212 HD	Appendicitis per.	Appendektomie Anus praeter	1 h 10′
A.G.	13 Mte.	männl.	3/9415 HD	Steißbeinteratom	Abd.-sacro.-abd. Exstirpation	2 h 20′
U.S.	5 J.	weibl.	3/9501 HD	Ileus	Laparotomie	1 h
A.B.	10 J.	weibl.	39/749 M	Ösophagusvarizen Leberzirrhose	Abd. Umstechung	3 h 55′
P.B.	4 J.	weibl.	39/722 M	Ileus n. Appendekt.	Lösung der Adhäsion.	43′
A.L.	6 J.	männl.	39/322 M	M. Werlhof	Milzexstirpation	1 h 10′

Tab. 3: Aufstellung der Neugeborenen nach Alter, Geschlecht, Gewicht, Krankenblatt-Nummer, Diagnose und Art und Dauer des operativen Eingriffes

Name	Alter	Geschlecht	Gewicht	Krbl.-Nr.	Diagnose	Operation	OP-Dauer
Ha.	5 T.	weibl.	2 890 g	36/471 M	Malrotation	Umwandl. i. Nonrot. Appendektomie	1 h 15'
Ri.	1 T.	männl.	3 220 g	37/410 M	Dünndarmatresie Mekoniumperitonitis	Dünndarmresektion Gastrostomie	1 h 58'
Be.	1 T.	weibl.	3 600 g	39/880 M	Myelomeningocele Hydrocephalus	Verschluß	1 h
O.S.	1 T.	weibl.	2 850 g	39/848 M	Ösophagusatresie	Gastrostomie Anastomose	1 h 35 15'
L.M.	3 T.	weibl.	2 060 g	39/983 M	mult. Dünndarm-atresien	Dünndarmresektion Gastrostomie	1 h 45'
M.G.	3 T.	weibl.	3 400 g	39/1003 M	Duodenalstenose b. Pankreas anulare	Duodeno-Duodeno-stomie. Gastrostom.	

Tab. 4: Zeiten zu denen Blut zur Cortisol- und Corticosteronbestimmung entnommen wurde.

Abend des präoperativen Tages = Katheterwert

Morgen des Operationstages

Nach Einleitung der Narkose

15 min nach Op-Beginn

30 min nach Op-Beginn

60 min nach Op-Beginn

Bei Op-Ende

30 min nach Op-Ende

90 min nach Op-Ende

Abend des Operationstages

1. postoperativer Tag früh, mittags, abends

2. postoperativer Tag früh, mittags, abends

3. postoperativer Tag früh, mittags, abends

Das gewonnene Venenblut wird mit Heparin+ ungerinnbar gemacht, bei 27 750 g zentrifugiert und das gewonnene Plasma bei -20°C eingefroren.

Bei längerer Lagerung unter diesen Bedingungen werden keine Verluste beobachtet.

Erforderlich für die Messung sind 0,2 ml Plasma.

+ Liquemin, Fa. Roche

Diese geringen Plasmamengen gestatteten es, selbst bei Neu- und Frühgeborenen die zur Verlaufskontrolle nötigen, häufigen Abnahmen durchzuführen.

IV Durchführung der experimentellen Untersuchungen

Zur Überprüfung der klinischen Meßergebnisse wird bei 4 ausgewachsenen Bastardhunden (mittleres Gewicht 21,7 kg) und bei 6 Bastardhundesäuglingen (mittleres Gewicht 1,050 kg) ein standardisierter hämorrhagischer Schock erzeugt. Die Tiere werden mit Fluothan-Lachgas oberflächlich narkotisiert. Die notwendige Fluothankonzentration beträgt 0,5-0,7 Vol%. Zur Einleitung der Narkose ist kurzfristig eine höhere Konzentration notwendig. Während der hypovolämischen Schockphase kann bei Fluothanzufuhr häufig unter 0,5 Vol% gehalten werden. Das Verhältnis des Lachgas-Sauerstoffgemisches beträgt 3:1. Alle Tiere werden intubiert. Die Zufuhr der Narkosegase erfolgt im halboffenen System.

Die Fluothan-Lachgasnarkose wird bei den experimentellen Untersuchungen gegenüber der Barbituratnarkose bevorzugt, weil sie besser steuerbar ist und weil die Patienten ebenfalls eine Fluothan-Lachgasnarkose erhalten.

Die Hundesäuglingen befinden sich während des Experimentes in einem Intensivpflegeinkubator+, der mit einem Temperaturregelaggregat ausgestattet ist. Die Inkubatortemperatur kann dadurch auf 37°C gehalten werden. Die Luftfeuchtigkeit ist auf 100 % eingestellt.

+ Fa. Draeger, Modell 650

Die hohe Umgebungstemperatur ist notwendig, um zu vermeiden, daß die Hundesäuglinge mit ihrer Körperkerntemperatur stark abfallen.

Die Experimente bei den ausgewachsenen Hunden werden bei Raumtemperatur durchgeführt.

Bei den Tieren wird nach dem von WIGGERS (1943) angegebenen Modell in der Modifikation von BRAASCH, SCHMIDT, SCHMIER u. SMITH (1965) ein hämorrhagischer Schock erzeugt. Für den Blutentzug, die arterielle Druckmessung, die Entnahme von zentralvenösem Blut sowie für die Substitution dieser Blutmengen und intravenöse Injektionen werden Polyäthylenkatheter in jeweils eine Arteria und Vena femoralis eingebunden.

Um das Blut ungerinnbar zu machen, erhalten die Hunde 5 min vor dem Blutentzug 5 mg/kg Körpergewicht Liquemin+ intravenös injiziert.

Die Abbildung 9 zeigt das Schema der Versuchsanordnung. Das graduierte Vorratsgefäß B (1500 ml Inhalt) steht mit einem Windkessel A von 50 l Inhalt in Verbindung. Im Nebenschluß zwischen Femoralarterie und Vorratsgefäß befinden sich ein Quecksilber- und ein Wismut-Tauchspul-Manometer, welche die fortlaufende Registrierung des arteriellen Blutdruckes erlauben.

Der Blutentzug erfolgt über die Femoralarterie mit einer Geschwindigkeit von 2 ml/kg/min. Es wird solange Blut entzogen, bis der arterielle Mitteldruck auf 40 mmHg gesunken ist. Das Erreichen dieses Druckes

+ Liquemin = Heparin-Natrium, Fa. Roche

wird als "O-Zeit" bezeichnet. Die Tiere geben im allgemeinen in der frühen Phase der Oligämie weiter spontan Blut ab. Nach einem Maximum der Abgabe nehmen sie über das offene System Windkessel-Blutreservoir-A. femoralis wieder Blut in den Kreislauf zurück. Das extrakorporale Blutvolumen wird an dem graduierten und geeichten Vorratsgefäß abgelesen. Die Sedimentation wird durch einen Magnetrührer verhindert. Sobald 30 % des maximal abgegebenen Blutvolumens von den Tieren zurückgenommen worden sind, wird das restliche extrakorporale Blut unter Druckerhöhung im Windkessel reinfundiert. Die Rückblutung erfolgt mit der gleichen Geschwindigkeit wie die Entblutung.

Nach Ende der Rückblutung werden die Tiere weiter in Narkose mit liegenden Kathetern 2 Stunden nachbeobachtet. Danach erst werden die Katheter ausgebunden.

Die Blutentnahmen für die Cortisol- und Corticosteronbestimmungen werden 10 min vor dem Blutentzug, in der hypovolämischen Schockphase 10 min nach "O-Zeit" d.h. 10 min nach Erreichen der tiefen Hypotonie von 40 mmHg, auf dem Maximum der Blutabgabe und 5 min vor Reinfusion, in der normovolämischen Schockphase 15 min, 1 und 2 Stunden nach Reinfusion des entzogenen Blutes über den zentralvenösen Katheter durchgeführt.

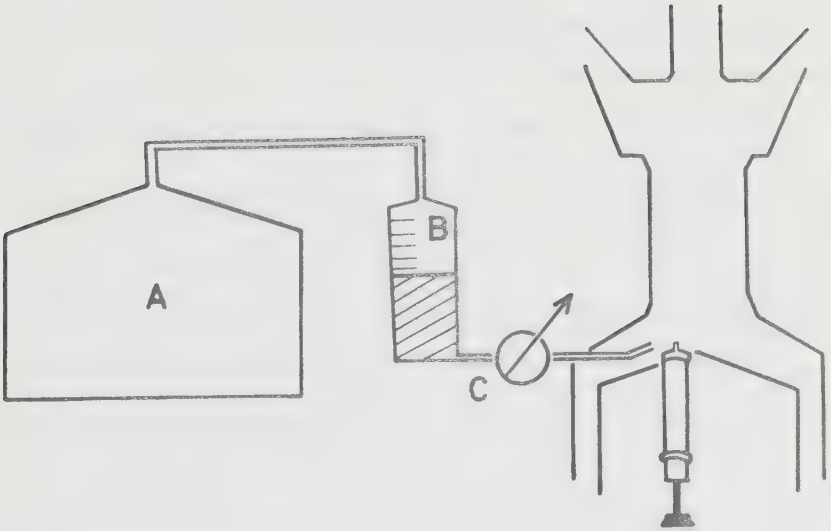

Abb. 9: Schema der Versuchsanordnung

A = Windkessel
B = Vorratsgefäß
C = Druckmesser

V. Statistik

Die gewonnenen Meßdaten werden nach der folgenden Formel auf ihre Relevanz geprüft:

$$\text{Standardabweichung (S)} = \sqrt{\frac{\Sigma(\bar{y} - y)^2}{N - 1}}$$

Die Signifikanzen werden mit dem t-Test bestimmt (SACHS, 1969).

C. ERGEBNISSE

I. Ergebnisse der klinischen Untersuchungen

Die Cortisol- und Corticosteronbestimmungen werden bei 10 erwachsenen Patienten im Alter von 17 bis 60 Jahren, bei 10 Kindern im Alter von 5 Monaten bis 11 Jahren und bei 6 Neugeborenen im Alter von 1 bis 5 Tagen durchgeführt. Die Patienten sind in den Tab. 1-3 zusammengestellt.

Bei den vorliegenden Erkrankungen werden in der Mehrzahl der Fälle große chirurgische Eingriffe durchgeführt, die im Mittel bei den Erwachsenen 2 Stunden und 8 Minuten, bei den Kindern 1 Stunde und 55 Minuten und bei den Neugeborenen 1 Stunde und 10 Minuten dauern (Tab. 5). Die Operationszeiten sind danach bei den Kindern und Neugeborenen im Mittel kürzer als bei den Erwachsenen.

Tab. 5: Durchschnittliche Operationszeiten der 3 untersuchten Patientengruppen

Erwachsene,	N = 10	2 h 8 min
Kinder,	N = 10	1 h 55 min
Neugeborene,	N = 6	1 h 10 min

Der Plasmaspiegel des Cortisols liegt bei den Erwachsenen am Tag vor der Operation und am Morgen des Operationstages im Mittel bei 9,6 und 9,2 µg% (Abb. 10, Tab. 6). Unter der Narkose ändert er sich praktisch nicht. Mit Beginn der Operation steigt er auf 16,9;

21,1 und 28,1 µg% an. Nach Abschluß der Operation bleibt der Spiegel am Operationstag etwa auf dieser Höhe. Er beträgt 28,9 und 27,4 µg% 30 und 90 min nach Ende der Operation. Am Abend des Operationstages beträgt er 26,7 µg%. Am 1. postoperativen Tag fällt der Plasmacortisolspiegel wieder auf den Ausgangswert ab.

Die 20 min nach Operationsbeginn gefundenen Cortisolspiegel unterscheiden sich bereits signifikant von dem Narkosewert ($p < 0,02$). Die folgenden Werte bis am Abend des Operationstages unterscheiden sich sogar hochsignifikant von dem Narkosewert ($p < 0,0002$; 0,0005 u. 0,005).

Der Ausgangswert des Plasmacortisols beträgt bei der Gruppe der Kinder im Mittel 20,6 µg% (Abb. 11, Tab. 6). Der Unterschied zum Ausgangswert der Erwachsenen ist durch die hohe Standardabweichung nicht signifikant. Unter der Narkose fällt der Cortisolspiegel deutlich auf 12,9 µg% ab. Mit Beginn der Operation steigen die Werte kontinuierlich und stark an auf 19,2; 31,8 u. 43,5 µg%. Dieser Anstieg setzt sich in der frühen postoperativen Phase weiter fort und erreicht mit 55,6 µg% 90 min nach Ende der Operation den höchsten Gipfel. Danach setzt ein kontinuierlicher Abfall auf 26,1 µg% am Abend und Werte zwischen 15,0 und 9,9 µg% in den folgenden 2 postoperativen Tagen ein. Vom Zeitpunkt 60 min nach Operationsbeginn bis zum Abend des Operationstages liegen gegenüber dem Narkosewert signifikant bzw. hochsingnifikant erhöhte Plasmacortisolspiegel vor ($p < 0,05$ - 0,0002). Gegenüber den Erwachsenen sind bei den Kindern die Cortisolplasmaspiegel zu den ver-

gleichbaren Zeiten am Ende der Operation, sowie 30 und 90 min nach Abschluß des operativen Eingriffes zum Teil hochsignifikant höher ($p < 0,02 - 0,0002$). Bei der Gruppe der Neugeborenen beträgt der Ausgangswert des Cortisolplasmaspiegels im Mittel 16,7 µg% (Abb. 12, Tab. 6). Unter der Operation und in der frühen postoperativen Phase kommt es zu keinem sicheren Anstieg. Die Cortisolkonzentrationen im Plasma betragen während der Operation 16,7 und 19,1 µg%, sowie nach Ende der Operation 18,5 und 18,2 µg%. Am 1. und 2. postoperativen Tag liegen die Meßwerte wieder im unmittelbaren Ausgangsbereich.

Der Ausgangswert des Corticosterons beträgt bei den Erwachsenen im Mittel 6,4 bzw. 6,0 µg% (Abb. 13, Tab. 7). Unter der Narkose verändert er sich ebenfalls nicht. Hier liegt er bei 6,8 µg%. Unter der Operation kommt es zu einem Anstieg auf 7,3; 8,1 und 8,3 µg%. Dieser Anstieg ist statistisch nicht zu sichern. In der postoperativen Phase fallen die Werte im Mittel sogar unter den Ausgangsspiegel.

Bei Kindern liegen die Corticosteronkonzentrationen im Plasma vor der Operation im Mittel bei 2,4 µg% (Abb. 14, Tab. 7) und damit tiefer als bei den Erwachsenen. Lediglich am Ende des operativen Eingriffes kommt es zu einem geringen, statistisch nicht zu sichernden Anstieg des Plasmacorticosteronspiegels auf 5,7 µg%. In der weiteren postoperativen Phase liegen die Mittelwerte sogar unter dem Ausgangs- bzw. Narkosewert.

Der Ausgangswert des Plasmacorticosteronspiegels beträgt bei der Gruppe der Neugeborenen (Abb. 15, Tab. 7) im Mittel 0,5 und in Narkose 1,0 µg%. Diese Werte liegen deutlich unter denen der Erwachsenen und Kinder. Der geringe Anstieg während der Operation ist ebenfalls statistisch nicht sicher. In der postoperativen Phase liegen die Werte wieder im Ausgangsbereich.

Tab. 6: Plasmacortisolspiegel (µg%) vor, während und nach Operationen bei Erwachsenen, Kindern und Neugeborenen

präop. T. = präoperativer Tag; Op. = Operation; N = Narkose; E. = Ende; f = früh; m = mittags; a = abends; s = Standardabweichung

Gruppe	1. präop. T.	Op. Tag f	Op. Tag N	Op.	Op.	Op. E.	30 n. Op.	90 n. Op.	a	1. postop. T. f	1. postop. T. m	1. postop. T. a	2. postop. T. f	2. postop. T. m	2. postop. T. a	3. postop. T. f	3. postop. T. m	3. postop. T. a
Erwachsene (N=10)	9,6	9,2	7,1	16,9	27,1	28,2	28,9	27,4	26,7	11,9	9,5	13,6	11,9	10,3	10,5	7,3	10,2	10,6
s	7,0	3,3	5,9	9,3	8,1	10,5	12,1	11,8	17,0	3,4	4,0	6,3	6,7	4,7	4,6	2,8	3,1	3,0
Kinder (N=10)		20,6	12,9	19,2	31,8	43,5	48,3	55,6	26,1	13,6	15,0	15,1	13,3	11,6	9,9			
s		16,6	5,0	7,4	8,2	15,3	13,6	11,7	12,7	6,2	7,4	8,2	5,3	4,2	1,9			
Neugeborene (N=10)		16,7		16,7		19,1	18,5	18,2		14,5	15,9	15,8	12,5	13,2	12,1			
s		7,4		10,6		8,6	8,5	7,2		6,3	8,9	8,2	1,9	6,4	5,2			

Tab. 7: Plasmacorticosteronspiegel (µg%) während und nach Operationen bei Erwachsenen, Kindern und Neugeborenen

präop. T. = präoperativer Tag; Op. = Operation; N = Narkose; E. = Ende; f = früh; m = mittags; a = abends; s = Standardabweichung

Gruppe	1. präop. T.	Op. Tag f	Op. Tag N	Op.	Op.	Op. E.	30 n. Op.	90 n. Op.	a	1. postop. T. f	1. postop. T. m	1. postop. T. a	2. postop. T. f	2. postop. T. m	2. postop. T. a	3. postop. T. f	3. postop. T. m	3. postop. T. a
Erwachsene (N=10)	6,4	6,0	6,8	7,3	8,1	8,3	5,6	7,9	6,3	5,6	5,2	4,0	3,4	3,2	3,2	3,6	3,8	5,2
s	6,6	6,0	6,1	6,6	6,0	5,4	3,2	5,5	6,4	4,5	4,7	3,9	1,6	1,9	2,8	2,7	4,8	5,4
Kinder (N=10)		2,4	3,2	2,7	3,4	5,7	3,3	2,8	1,5	1,7	0,9	1,1	2,2	1,0	2,3			
s		1,5	3,2	3,2	2,9	5,6	3,0	2,9	1,1	1,6	0,5	0,6	2,0	0,6	1,5			
Neugeborene (N=6)		0,5		1,0		2,2	0,8	1,7		1,4	0,7	0,7	1,4	0,9	0,4			
s		0,4		0,5		1,8	0,5	1,7		0,9	0,8	0,6	0,7	0,8	0,5			

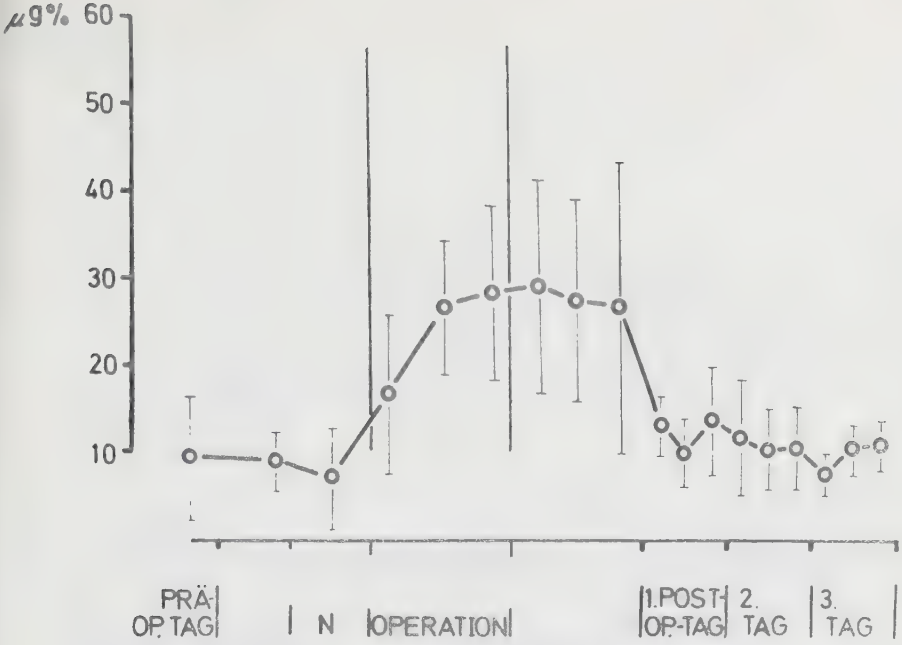

Abb. 10 Plasmacortisolspiegel bei Erwachsenen (N=10)

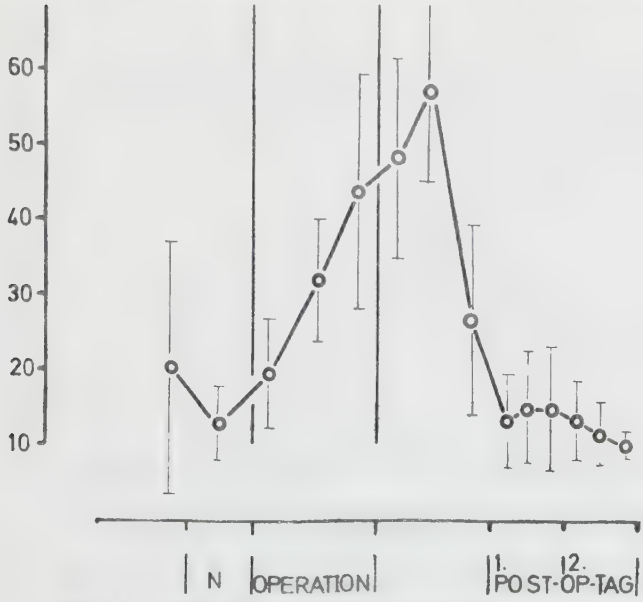

Abb. 11: Plasmacortisolspiegel bei Kindern (N=10)

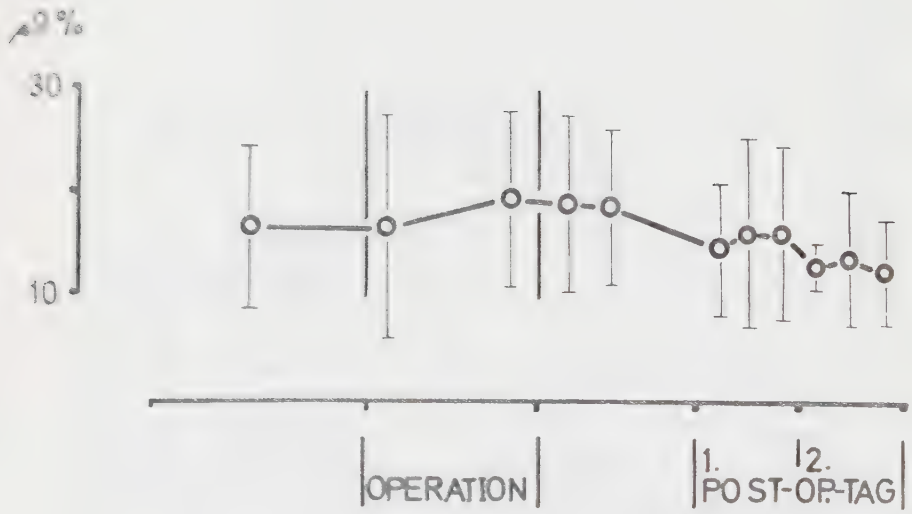

Abb. 12: Plasmacortisolspiegel bei Neugeborenen (N=6)

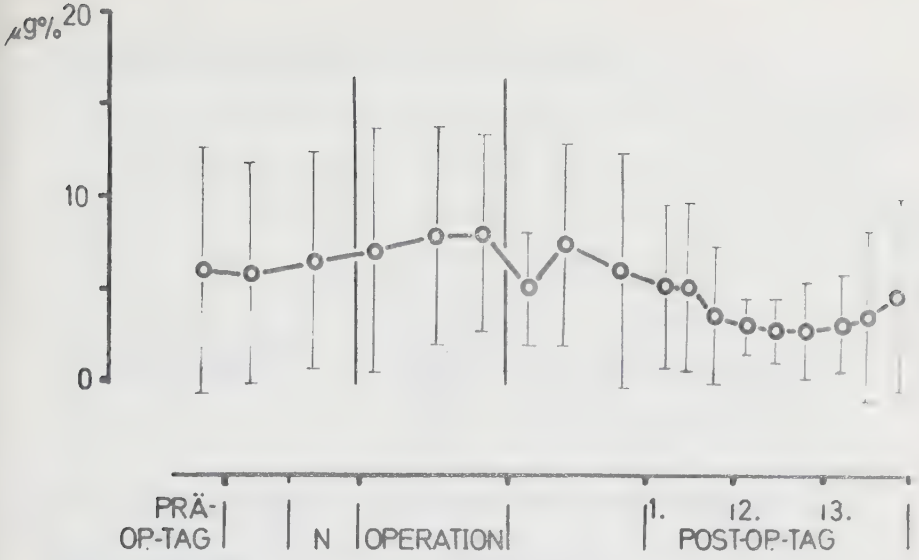

Abb. 13: Plasmacorticosteronspiegel bei Erwachsenen (N=10)

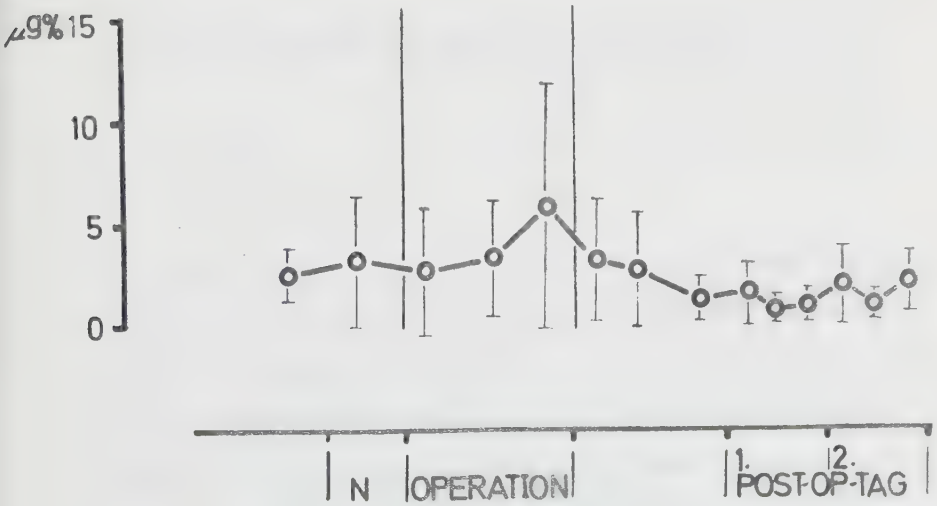

Abb. 14: Plasmacorticosteronspiegel bei Kindern (N=10)

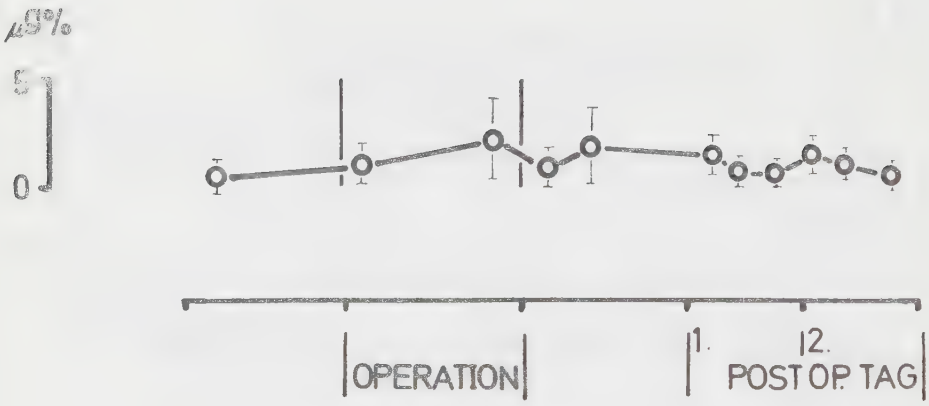

Abb. 15: Plasmacorticosteronspiegel bei Neugeborenen (N=6)

II Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen

Der Kontrollwert des Cortisols im Plasma beträgt bei den ausgewachsenen Hunden 12,5 µg% (Abb. 16, Tab. 8). Während der oligämischen Phase des Schocks steigt er nur wenig an auf Werte von 15,7; 14,0 und 16,6 µg%. In der normovolämischen Schockphase fallen die Werte wieder in den Normbereich ab. Sie betragen 11,3 µg% 15 und 60 min nach Ende der Reinfusion und 11,5 µg% 2 Stunden nach Reinfusion des entzogenen Blutes. Dieser Anstieg ist statistisch nicht signifikant.

Bei den Hundesäuglingen liegt der Ausgangswert des Cortisols mit 5,3 µg% signifikant unter dem der ausgewachsenen Tiere ($p < 0,05$). Während der oligämischen Schockphase steigen die Werte auf 9,6; 12,6 und 12,3 µg%. Die Werte zum Zeitpunkt der maximalen Blutabgabe und 5 Minuten vor Reinfusion unterscheiden sich signifikant vom Ausgangswert ($p < 0,05 - 0,02$). Der Anstieg ist auf den Ausgangswert bezogen stärker als bei den ausgewachsenen Tieren. Die absoluten Werte erreichen jedoch nicht einmal die Gipfel des Cortisolplasmaspiegels bei den ausgewachsenen Hunden.

Die Ausgangskonzentration des Corticosterons im Blutplasma liegt bei den ausgewachsenen Hunden im Mittel bei 1,3 µg% (Abb. 17, Tab. 8). Während der oligämischen Schockphase steigen die Konzentrationen auf 3,5; 2,9 µg% und fallen in der normovolämischen Phase des Schocks allmählich wieder in den Normbereich ab. Die Werte betragen 2,5; 1,5 und 1,9 µg% 15, 60 und 120 Minuten nach Ende der Reinfusion. Die

Meßwerte zum Zeitpunkt der maximalen Blutabgabe und 5 Minuten vor Reinfusion liegen signifikant über dem Ausgangsspiegel ($p < 0,02 - 0,05$).

Die Ausgangskonzentration bei den Hundesäuglingen beträgt 2,1 µg%. In der oligämischen Schockphase steigt sie auf 2,2; 3,3 und 4,0 µg%. Der Anstieg ist aber nicht signifikant. Nach Reinfusion des entzogenen Blutes setzt vorübergehend ein geringer Abfall ein (3,4 u. 3,1 µg% 15 Minuten und 1 Stunde nach Reinfusion). 2 Stunden nach Reinfusion des entzogenen Blutes steigt der Plasmaspiegel des Corticosteron wieder auf einen Wert von 4,1 µg% an, der höher liegt als während der Oligämie.

Tab. 8: Plasmaspiegel des Cortisols und Corticosterons (µg%) im standardisierten hämorrhagischen Schock bei Hundesäuglingen und ausgewachsenen Hunden.

C = Cortisol; Cc = Corticosteron; s = Standardabweichung

Gruppe		Ausgangswert		oligämische Schockphase: 10 nach O-Zeit		maximale Blutabgabe		5' vor Reinfusion		normovolämische Schockphase: 15' nach Reinfusion		1 h nach Reinfusion		2 h nach Reinfusion	
		C	Cc	C	Cc	C	Cc	C	Cc	C	Cc	C	Cc	C	Cc
Ausgew. Hunde	(N=4)	12,5	1,3	15,7	3,5	14,0	2,9	16,6	2,9	11,3	2,5	11,3	1,5	11,5	1,9
	s	6,1	0,3	8,6	2,9	4,9	0,9	5,5	1,1	3,7	1,1	1,5	0,3	2,9	1,1
Hunde-säuglinge	(N=6)	5,3	2,1	9,6	2,2	12,6	3,3	12,3	4,0	6,7	3,4	16,0	3,1	14,7	4,1
	s	3,3	1,1	4,0	1,3	6,3	1,6	4,5	2,1	1,4	1,3	9,6	1,3	9,3	1,4

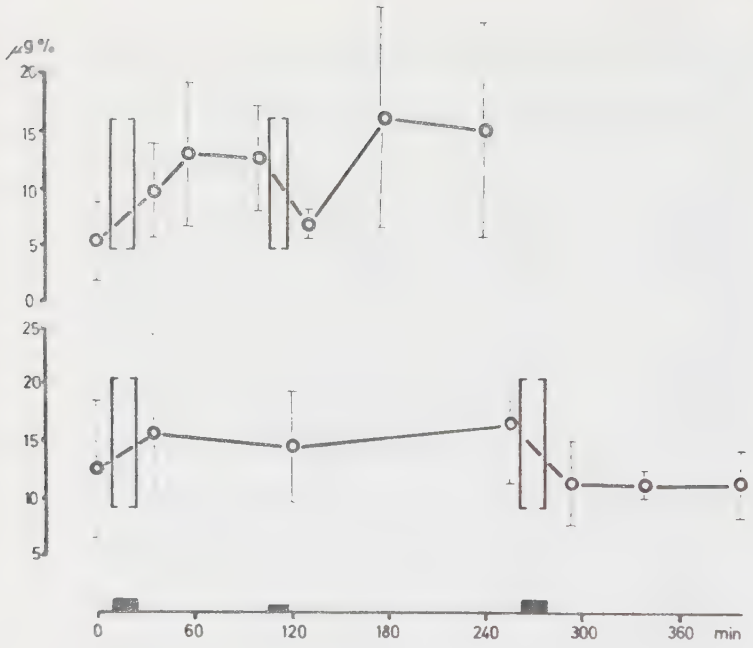

Abb. 16: Mittlerer Plasmaspiegel des Cortisols im standardisierten hämorrhagischen Schock bei Hundesäuglingen und ausgewachsenen Hunden. Die senkrechten Klammern markieren die Ent- und Rückblutungsphasen.
Obere Kurve: Hundesäuglinge (N=6).
Untere Kurve: Ausgewachsene Hunde (N=4).

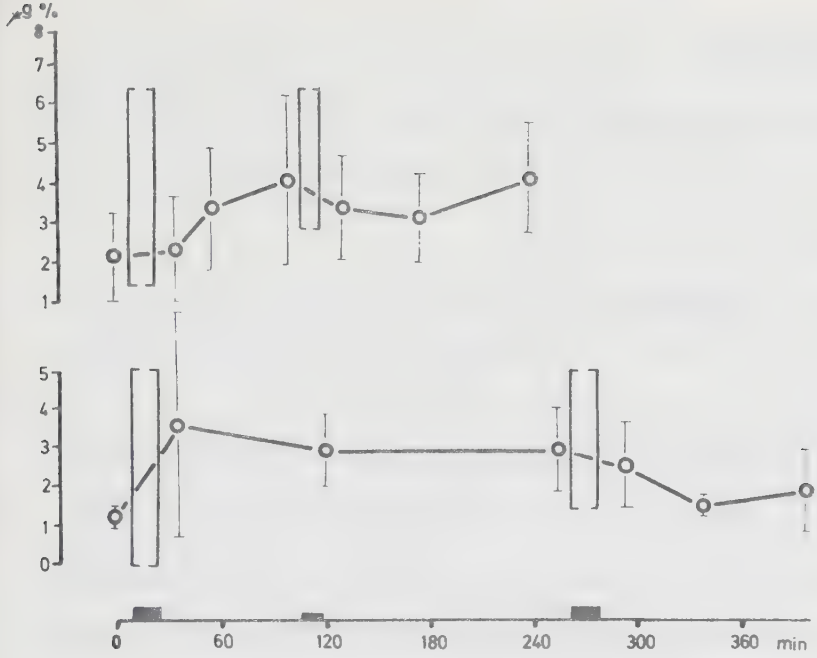

Abb. 17: Mittlerer Plasmaspiegel des Corticosterons im standardisierten, hämorrhagischen Schock bei Hundesäuglingen und ausgewachsenen Hunden. Die senkrechten Klammern markieren die Ent- und Rückblutungsphasen.
Obere Kurve: Hundesäuglinge (N=6).
Untere Kurve: Ausgewachsene Hunde (N=4).

D. DISKUSSION

Bei der Betrachtung der klinischen und der experimentellen Ergebnisse fallen erhebliche Unterschiede in der Reaktion der Nebenniere in den verschiedenen Altersgruppen auf.

Bei den erwachsenen Patienten werden präoperativ sowie am 1., 2., 3. und 4. postoperativen Tag Plasmaspiegel von 8-10 µg% für Cortisol und 3-6 µg% für Corticosteron gemessen. Diese Werte sind Ruhewerte. Sie sind vergleichbar mit Ergebnissen von STARLINGER und TAMM (1955), STAHL und DÖRNER (1964, 1966), TELLER (1967) und ELY (1958).

Der Ruhewert des Corticosterons im Plasma liegt bei uns geringfügig höher als bei den oben genannten Autoren. Dies liegt an der unterschiedlichen Entnahmetechnik des Blutes. Unsere Bestimmungen werden nicht mit peripherem, sondern mit zentralem Venenblut durchgeführt.
Die Corticosteronkonzentrationen im Nebennieren-Venenblut liegen prozentual zum Cortisol gesehen wesentlich höher, als im peripheren Blut. Zu erklären ist dieser Befund mit der geringen Halbwertszeit des Corticosterons gegenüber dem Cortisol.

Bei den vorliegenden klinischen und experimentellen Untersuchungen wird wegen der guten Steuerbarkeit eine Fluothan-Lachgasnarkose angewandt. Bei dieser Narkoseart ändert sich der Plasmacortisol- bzw. Corticosteronspiegel gegenüber den Ruhewerten nicht.

Der bei Erwachsenen gefundene, signifikante Anstieg des Plasmacortisolspiegels in der intra- und unmittelbaren postoperativen Phase stimmt überein mit Angaben von DÖRNER (1968), HAMANAKA (1970), ASFELDT (1968) und HARTENBACH (1967).

Der Plasmacorticosteronspiegel zeigt bei den Erwachsenen ebenfalls einen deutlichen Anstieg, der jedoch wegen der stärkeren Streuung der Einzelwerte nicht statistisch zu sichern ist.

Bereits am 1. Tag nach der Operation fallen Plasmacortisol- und Corticosteronspiegel wieder in den Bereich der Ruhewerte ab. Zu berücksichtigen ist, daß dieser schnelle Abfall an zwei Bedingungen geknüpft ist:

1. Komplikationsloser postoperativer Verlauf.
2. Optimale postoperative Behandlung und Pflege.

Beides wurde bei unseren Fällen erfüllt.

Bemerkenswert bei der Beobachtung der späten postoperativen Phase ist, daß der Tagesrhythmus des Plasmacortisolspiegels während der gesamten Nachbeobachtungszeit nicht nachzuweisen ist.
Dies spricht für eine länger dauernde Störung des Plasmacortisol-Regelsystems auf der Höhe des Hypothalamus oder höherer Zentren als Folge des Operationsstress.

Kinder haben Cortisolruhewerte im Plasma, die mit 12-15 µg% gering über den von v. d. WAL (1965) gefundenen Werten liegen. TELLER (1967) gibt jedoch einen bei Erwachsenen und Kindern annähernd gleichen Streubereich der Normalwerte für Cortisol von 10-20 µg% an.

Die Gruppe der Kinder bietet, was den Tagesrhythmus des Cortisolspiegels in der späten postoperativen Phase anbetrifft, dasselbe Bild wie die Gruppe der Erwachsenen.
Der Plasmacorticosteronspiegel zeigt ebenfalls keinen statistisch zu sichernden Anstieg.

Vergleicht man die Gruppe der Erwachsenen mit der Gruppe der Kinder, so fallen zwei deutliche Unterschiede auf:
Bei den Kindern finden wir in der intraoperativen und in der frühen postoperativen Phase Cortisolwerte im Plasma, die signifikant höher liegen als diejenigen der Erwachsenen zu den entsprechenden Zeiten. Außerdem wird eine deutliche zeitliche Verzögerung der Reaktion auf den Operationsstress bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen beobachtet. Sie beträgt 45 bis 60 Minuten HOLLMANN (1969).
HARTENBACH (1967) findet eine umso höhere Glucocorticoidausscheidung im 24-Stunden-Urin, je jünger die Patienten sind.

Bei der Gruppe der Neugeborenen werden präoperativ Werte von $16,7 \pm 7,4$ µg% Cortisol im Plasma gemessen.
GEMZELL (1954) findet bei Neugeborenen einen Spiegel der 17-OH-Corticosteroide von $22,8 \pm 1,89$ µg%;
BRO-RASMUSSEN (1962) einen Cortisolspiegel im Plasma von 13-15 µg%.

Der Cortisolspiegel im Plasma der Neugeborenen wird weitgehend von dem der Mutter bestimmt.
Dies wird möglich durch die Plazentagängigkeit des Hormons und durch die verminderte Metabolisations- und Ausscheidungsrate beim Neugeborenen;

BRO-RASMUSSEN (1962), MIGEON (1959), HAUGEN (1967), GEMZELL (1954), HOLLMANN (1971). MIGEON (1956, 1959) folgert aus seinen Beobachtungen, daß Neugeborene zumindest in den ersten 52 Lebensstunden von mütterlichen Steroidhormonen versorgt sind.

Das auffallendste Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen ist der fehlende Anstieg der Plasmacortisolwerte unter dem Operationsstress bei Neugeborenen.

Dies entspricht den Untersuchungsergebnissen von COLLE und ULSTROM (1958), die bei 5 Neugeborenen nach Operationen keinen Anstieg der Corticosteroidausscheidung im Urin nachweisen konnten.

Über eine mangelnde Ausschüttung von Cortisol bei Neugeborenen wird u. a. von MIGEON (1959), BRO-RASMUSSEN (1962) berichtet.

Am 1. und 2. postoperativen Tag ist ein Abfall des Plasmacortisolspiegels unter den Ausgangswert festzustellen, was nach MIGEON (1959) und BRO-RASMUSSEN (1962) einer verminderten Fähigkeit des Neugeborenen zugeschrieben wird, die ausgeschiedenen mütterlichen Hormone in ausreichendem Maße zu ersetzen.

Der Plasmacorticosteronspiegel liegt bei den Neugeborenen deutlich unter dem der Erwachsenen und Kinder, wie es auch MIGEON (1959) und BLOCH (1959) nachweisen konnten. Ein sicherer Anstieg unter der Operation ist nicht vorhanden.

Es muß nach den vorliegenden Befunden angenommen werden, daß sich die Nebennierenrinde des Neugeborenen, was die Cortisolproduktion anbetrifft, in einem Zustand der Unterfunktion befindet. Dies wird durch den diaplazentaren Übergang mütterlicher Hormone bei stark verlängerter Halbwertszeit im Neugeborenenalter larviert.

Als ursächlicher Mechanismus für diesen Befund könnte eine Suppression des Hypothalamus-Hypophysensystems durch die Steroidhormone der Mutter angenommen werden.

So fanden KNORR und RIEGEL (1970) eine Reaktion der Plasmacortisolspiegel bei Neugeborenen auf ACTH-Applikation.

Ein wichtiger Faktor, der weiterhin zur Erklärung herangezogen werden kann ergibt sich aus den biochemischen Untersuchungsergebnissen von BLOCH (1959); MITCHELL (1967), SHACKLETON und MITCHELL (1967, die bei Neugeborenen eine stark vermehrte Bildung von Delta-5-Steroiden nachgewiesen haben. Dem liegt eine verminderte Aktivität der 3-Beta-Hydroxydehydrogenase und der Delta-5-Delta-4-Isomerase zugrunde.

Die fetale Nebennierenrinde benutzt diaplazentar übergetretenes Progesteron zur Cortisolsynthese, welches selbst die Ursache der Suppression der 3-Beta-Hydroxydehydrogenase- und der Delta-5-Delta-4-Isomerase-Aktivität darstellen kann, MITCHELL (1967).

BLOCH (1959) und SHACKLETON und MITCHELL (1967) beurteilen den Syntheseweg der Neugeborenennebennierenrinde für das Cortisol als relativ inaktiv im Vergleich zu dem der Delta-5-Steroide und erklären so das vom Erwachsenen verschiedene Steroidmuster.

Im Einklang hierzu steht nach EBERLEIN (1965) der anatomische Befund einer charakteristischen Hypertrophie der Neugeborenen-Nebennierenrinde.

Bei klinischen Untersuchungen ist wegen des notwendigen, therapeutischen Eingreifens keine völlige Standardisierung möglich.
Aus diesem Grunde und um die klinischen Untersuchungsergebnisse zu untermauern wird der Cortisol- und Corticosteronplasmaspiegel unter den Bedingungen eines standardisierten Schocks durch Blutentzug untersucht.
Der Cortisolplasmaspiegel bei ausgewachsenen Hunden steigt während der Oligämie gering und nicht signifikant an. Nach Reinfusion des entzogenen Blutes tritt ein Abfall der Cortisol-Werte auf.
Als Ursache hierfür ist ein Verdünnungseffekt anzunehmen. Im Plasma vorhandenes Cortisol wird sehr schnell in die Erythrocyten aufgenommen; der Plasmacortisolspiegel des extracorporalen Blutes sinkt also stark ab.

Bei den Hundesäuglingen wird ein im Vergleich zu den ausgewachsenen Hunden signifikant niedrigerer Cortisol-Ausgangswert nachgewiesen.
Die Werte steigen in der frühen oligämischen Phase steil an. Nach der Reinfusion fällt er wie bei den ausgewachsenen Hunden kurz ab und erreicht seine höchsten Werte in der normovolämischen Schockphase.

Vergleicht man die experimentellen mit den klinischen Ergebnissen, so ist festzustellen, daß das prinzipielle Verhalten des Plasmacortisolspiegels ähnlich ist.

Die Cortisolausschüttung bei den jungen Tieren ist analog zur klinischen Untersuchungsreihe stärker als bei ausgewachsenen-

Infolge des erheblichen Flüssigkeitseinstromes aus dem Gewebe ist der tatsächliche Anstieg bei Hundesäuglingen möglicherweise noch etwas höher; HOLLMANN u. Mitarb. (1970).

Zur Erklärung der Unterschiede zwischen den klinischen und experimentellen Ergebnissen sind Speziesunterschiede und Fragen des adäquaten Reizes für die Ansprechbarkeit des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystems zu diskutieren.

Speziesunterschiede sind wahrscheinlich; der Hund verfügt als Raubtier über eine wesentlich differenziertere Ausbildung seiner adaptativen Mechanismen als der Mensch. Man müßte also eine stärkere Erhöhung des Plasmacortisolspiegels im Stress erwarten.

Die im Vergleich zum Menschen schwächere Reaktion könnte man auf die verschiedenen Arten der Stresseinwirkung zurückführen.

So ist der Stress durch Blutentzug nicht unbedingt mit dem Operationsstress in Hinblick auf die Auswirkungen auf das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindensystem gleichzustellen. Da zur Zeit noch keine Untersuchungen über den adäquaten Reiz für dieses System vorliegen, sind genaue Schlußfolgerungen nicht möglich.

Es muß jedoch nach unseren Untersuchungen angenommen werden, daß der große operative Eingriff einen weit stärkeren Einfluß auf dieses Adaptations-System ausübt, als der hämorrhagische Schock.

Bei der Betrachtung der gemessenen Plasmacorticosteronspiegel fällt auf, daß bei den ausgewachsenen Hunden ein signifikanter Anstieg unter der Oligämie vorhanden ist. Ein solcher Anstieg konnte bei den klinischen Untersuchungen nicht gesichert werden.

Bei den Hundesäuglingen fällt der im Vergleich zu den ausgewachsenen Hunden und den menschlichen Säuglingen extrem tiefe Corticosteronspiegel auf.

E ZUSAMMENFASSUNG

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das Verhalten des Serumcortisol und -corticosteronspiegels im Operationsstress zu untersuchen.

Zur quantitativen Bestimmung der genannten Steroidhormone wurde eine Modifikation der von DÖRNER und STAHL angegebenen fluorometrischen Methode benutzt.

Durchgeführt wurden drei klinische Untersuchungsreihen: Erwachsene Patienten, Kinder und Neugeborene.

Eine experimentelle Untersuchungsserie an erwachsenen Hunden und Hundesäuglingen wurde angeschlossen.

Bei der kontinuierlichen Bestimmung der Plasmacortisolwerte vor, während und nach dem Operationsstress wurde folgendes gefunden:

Erwachsene reagieren mit einer signifikanten Erhöhung des Plasmacortisols im Verlauf und nach der Operation. Diese Reaktion ist am ersten postoperativen Tag abgeklungen.

Kinder zeigen einen sehr starken Anstieg der Plasmacortisolwerte, der nicht nur gegen den Ausgangswert, sondern auch gegen die Werte der Erwachsenen statistisch abzugrenzen ist.

Neugeborene zeigen keine sichere Erhöhung ihrer Plasmacortisolwerte unter dem Operationsstress.

Bei der Untersuchung der Plasmacorticosteronwerte kann keine sichere Aussage gemacht werden, da die Werte zu stark streuen.

Als Modell für die experimentellen Untersuchungen wurde der standardisierte Schock durch Blutentzug (BRAASCH, SCHMIDT, SCHMIER 1965) gewählt.

Es wurde folgendes festgestellt:

Erwachsene Hunde zeigen keine sichere Reaktion der Plasmacortisolwerte im Verlauf des hämorrhagischen Schocks.

Hundesäuglinge dagegen bieten bei signifikant niedrigeren Ausgangswerten einen statistisch zu sichernden Anstieg der Plasmacortisolwerte, der nur durch den bei Reinfusion des entzogenen Blutes auftretende Verdünnungseffekt kurz unterbrochen wird.

Dagegen zeigen die erwachsenen Hunde einen signifikanten Anstieg des Plasmacorticosterons unter der Entblutung, wogegen bei den Hundesäuglingen nur präfinal eine statistisch zu sichernde Erhöhung des Plasmacorticosterons auftrat.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen also, daß bei jungen Patienten eine sehr viel stärkere Reaktion des cortisolproduzierenden Nebennierenrindenanteils auf den Operationsstress zu erwarten ist, als bei Erwachsenen.

Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß sich Neugeborene völlig indifferent verhalten.

Diese klinischen Ergebnisse konnten durch die standardisierten experimentellen Untersuchungen untermauert werden.

F. LITERATURVERZEICHNIS

1. ADDISON, Th.: On the constitutional and local effects of the desease of the suprarenal capsules. London med. Gaz. 43, 517 (1855)

2. ASFELDT, V. H. and S. ELB: Hypothalamo-Pituitary-Adrenal response during major surgical stress. Acta endocr. 59, 67-75 (1968)

3. BLOCH, E. and K. BERNIRSCHKE: Synthesis in vitro of steroids by human fetal adrenal gland slices. J. Biol. Chem. 234, 1085 (1959)

4. BRAASCH, W., H. D. SCHMIDT, J. SCHMIER und J. J. SMITH: Die Leberdurchblutung im hämorrhagischen Schock und ihre Beeinflussung durch eine isolierte Spendermilz. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 284, 240-258 (1965)

5. BONDY, P. K., D. ABELSON, J. SCHEUNER, T. K. T. TSEU and G. V. UPTON: Determination of cortisol in human plasma by quantitative paper chromatography. J. Biol. Chem. 224, 47 (1957)

6. BRO-RASMUSSEN, F., O. BUUS and D. TROLLE: Ratio cortisone/cortisol in mother and infant at birth. Acta endocr. 40, 579-583 (1962)

7. BROWN-SEQUARD: Experimental research on the physiol. and pathologie of the adrenal capsules. C. v. soc. biol. 43, 422, 542 (1856)

8. COLLE, E. and R. A. ULSTROM: Urinary excretion of corticosteroids in infants: the response to surgery and ACTH. Am. J. of Dis. Child 98, 574 (1958)

9. DÖRNER, G. und F. STAHL: Eine einfache fluorimetrische Methode zur Routinebestimmung von freiem Cortisol und Cortikosteron im Harn. Acta biol. med. Germ. 12, 606-11 (1964)

10. DÖRNER, G. und F. STAHL: Die diagnostische Bedeutung einer einfachen fluorimetrischen Routinemethode zur Beurteilung Nebennierenrindenfunktion. Dtsch. med. Wschr. 43, 1917-19 (1965)

11. DÖRNER, G., F. STAHL, F. WENDT und M. SCHÄDLICH: Beurteilung der Nebennierenrindenfunktion beim Operationsstress durch fluorimetrische Bestimmung von unkonjugiertem Cortisol und Cortikosteron im Plasma und Harn. Bruns' Beitr. klin. Chir. 212, 467-80 (1966)

12. EBERLEIN, W. R.: Steroids and sterols in umbilical cord blood. J. of Clin. Endocr. Metab. 25, 1101 (1965)

13. ELY, R. S., V. H. HUGHES and E. R. KELLEY: Studies of corticosteroids. Estimation of plasma cortisol and corticosteron. J. Clin. Endocr. 18, 190 (1958)

14. GEMZELL, C. A.: Variations in plasma levels of 17-hydroxycorticosteroids from the umbilical cord and in mother following partuition. Acta endocr. 17, 100-106 (1954)

15. HAMANAKA, Y., H. MANABE, H. TANAKA, Y. MONDEN, T. UOZUMI and K. MATSUMOTO: Effects of surgery on plasma levels of cortisol. Corticosterone and non-protein-bound-cortisol. Acta ednocr. 64, 439-51 (1970)

16. HARTENBACH, W.: Die Bedeutung der adreno-corticalen Zusammenhänge für die allgemeine Chirurgie. Zentralbl. f. Chir. 92, 26 a 1349-1355 (1967)

17. HARWOOD, C. T. and J. W. MASON: A systematic evaluation of the Nelson-Samuels plasma 17-hydroxy corticosteroid method. J. of Clin. Endocr. 16, 790 (1956)

18. HAUGEN, H. N., T. BRINCK-JOHNSEN, and O. KNUTRUD: The adrenocortical function in the first week of life. Kinderchir. u. Grenzgeb. 5, 2 (1967)

19. HOLLMANN, G., D. ENDEL, J. KÖRNER, A. FISCHER und H. D. SCHMIDT: Klinische Untersuchungen zur Reaktion der kindlichen Nebenniere im Stress. Vortrag auf der 67. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde, Saarbrücken, September 1969.

20. HOLLMANN, G.: Neue Erkenntnisse über die Besonderheiten des Schocks im Kindesalter und Folgerungen für die Praxis. Dtsch. Med. J. 21, 1, 24-28 (1970)

21. HOLLMANN, G.: Klinische Untersuchungen zur Reaktion der kindlichen Nebenniere im Stress. Mts-Schrift f. Kinderhlk. 118, 6 246-248 (1970)

22. HOLLMANN, G., A. URBAN, J. SOLC, D. KNORR, A. SUWATANA-VIROY, A. FISCHER, J. KÖRNER unter Mitarbeit von R. SCHADWINKEL: Die Stressreaktion der Nebenniere im frühen Kindesalter. Vortrag auf der Tagung süddeutscher Kinderärzte in Heidelberg 1971

23. HUIZENGA, K. A., B. L. BROFMAN and C. J. WIGGERS: Ineffectioness of adrenal cortes extracts in standardized hemorrhag shock. J. Pharmakol. Exp. Ther. 78, 139-153 (1943)

24. KLEIN, R. et al: Free blood corticoids in the newborn infant. J. of Clin. Invest. 33, 35-37

25. KNORR, D.: Unveröffentlichte Ergebnisse.

26. MIGEON, C. H., H. PRYSTOWSKY, H. GRUMBACH and M. BYRON: Placental passage of 17 OH CS. J. Clin. Invest. 1956 488

27. MIGEON, C. J.: Cortisol production and metabolism in the neonate. J. o. Pediatr. 55, 280-95 (1959)

28. MITCHELL, F.: Steroid metabolism in the feto-placental unit and in early childhood. Vit. a. Horm. 25, 191-269 (1967)

29. NELSON, D. H. and L. T. SAMUELS: A method for the determination of 17-hydroxycorticosteroids in blood. J. of Clin. Endocr. 12, 519 (1952)

30. RIEGEL, K.: Unveröffentlichte Ergebnisse.

31. SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York (1969)

32. SHACKLETON, C. and F. MITCHELL: The measurement of 3-beta-hydroxy-delta-five steroids in human fetal blood, amniotic fluid, infant urine and adult urine. Steroids, 10, 359 (1967)

33. STAHL, F. und G. DÖRNER: Spezifitätserhöhung einer einfach. fluorimetrischen Bestimmung für freies Cortisol und Corticosteron. Acta biol. med. Germ. 13, 424-32 (1964)

34. STARLINGER, H. und J. TAMM: Cortisol und Cortikosteron im peripheren Blut. Klin. Wschr. 1104 (1955)

35. SWEAT, M. L.: Adrenocorticosteroide in peripheral and adrenal venous blood of man. J. of Clin. Endocr. 15, 1043 (1955)

36. TELLER, W.: Der C 19 und C 21-Steroidstoffwechsel während der Pubertät. Internist 8, 8 298-304 (1967)

37. WAL, B. v. d., T. WIEGMANN, J. F. JANSSEN, A. DELVER and D. d. WIED: Evaluation of pituitary-adrenal function in children. Acta endocr. 48, 81-90 (1965)

38. WENDT, F.: Vergleichende Untersuchungen der Nebennierenfunktion mit Hilfe der Bestimmung des unkonj. Cortisols und Kortikosterons in Plasma und Harn nach Operationen und Traumen. Zentr. Bl. f. Chir. 92, 26 a 1361-63 (1967)

Lebenslauf

Am 29.6.1946 wurde ich in Darmstadt als Sohn des Diplomingenieurs Franz Fischer und seiner Ehefrau Gerda, geb. Wagner, geboren.

Von 1953 bis 1957 besuchte ich die Grundschule, von 1957 bis 1959 das Helmholtzgymnasium Heidelberg, von 1959 bis zur Reifeprüfung am 2.3.1966 das Bunsengymnasium Heidelberg.

Studiengang: Immatrikulation am 25.4.1966 an der Universität Heidelberg für das Studienfach Medizin. Naturwissenschaftliche Vorprüfung am 13.4.67 bestanden.

Ärztliche Vorprüfung am 19.10.1968 bestanden.

Ärztliche Prüfung am 3.12.1971 bestanden.